

6) MCTD研究班肺高血圧症診断の手引きを満たす症例142人のうち、PHは22例に認められ、そのうち9例、40.9%が死亡していた。その死因は肺高血圧が44.4%で、感染症が33.3%、腸管出血およびTEN・骨髄抑制が11.1%となっていた。

5) これらの症例に対して種々の治療が行われていたが、ステロイド薬のパルス療法も含め、特に治療による予後の相違は認められなかった(表5, 6)。また、ボセンタン、クエン酸シルデナフィル、エポプロステノールの投与例には死亡例は認めていなかったが、これらの症例では投与期間も短く、今後の経過観察が必要と思われた。

D. 考察

この10年間の入院例では、MCTDは他の疾患に比較してPHが高率に認められていた。MCTD以外のPHでは抗U1 RNP抗体は陰性であったが、SScではPHを有さない症例に比較して抗Top Iおよびセントロメア抗体の出現率が高い傾向が認められ、各疾患におけるPH発症に関与する因子として注意を要すると思われた。MCTDのPH症例は他の疾患に比較して予後良好な傾向があったが、これはMCTDのPHが軽症と言うことではなく、他の疾患例が感染症などPH以外の要因で死亡しているためと思われた。

治療においては各疾患において種々の薬剤が用いられているが、MCTDではPH自体による死亡が多い傾向にあり、ステロイドパルスをはじめとする既存の治療法はMCTDのPHの最終的な予後に影響を及ぼす力は希薄と思われた。シルデナフィル、エポプロステノール、ボセンタンなどの投与例に死亡例を認めていなかったが、これらの症例における観察期間は短く、その治療効果の評価には今後さらなる検討を要すると思われた¹⁾。

E. 結論

MCTDでは他の疾患に比較してPHが高率に認められ、予後は他疾患に比較して良好な傾向があったが、PHが直接的な死因となる症例が他疾患に比較して多かった。また、治療としてはステロイドパ

ルスをはじめ、種々の薬剤が用いられていたが、既存の治療法はMCTDのPHの予後に影響を与える力は希薄と思われた。今後、シルデナフィル、エポプロステノール、ボセンタンなどの新たな治療方の効果が期待される。

F. 文献

- 1) 吉田俊治: 肺高血圧症. 混合性結合組織病の治療ガイドライン、近藤啓文編、厚生労働省研究補助金難治性疾患克服研究事業混合性結合組織病に関する研究班、(株)日相印刷、神奈川、29-35, 2005
- 2) 高崎芳成: MCTD. 治療(増刊号) 80: 825-827, 1998

G. 健康危険情報

特になし

H. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 建部一夫, 山路健, 金井美紀, 小笠原倫大, 津田裕士, 橋本博史, 高崎芳成: 順天堂大学における過去10年間の肺高血圧症を伴う膠原病疾患の調査. 第51回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 289, 2007

I. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

MCTDおよび各種膠原病におけるPH I

1995年から2004年の10年間に当科に入院した患者におけるPH例

肺高血圧症を認めた患者数：計 43 人 (男：女 = 5：38)
平均年齢：51.9歳 (男 66.2歳・女 50.0歳 (Range 21~87歳))

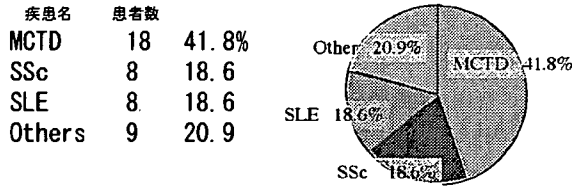


表 1

薬剤と肺高血圧症の予後

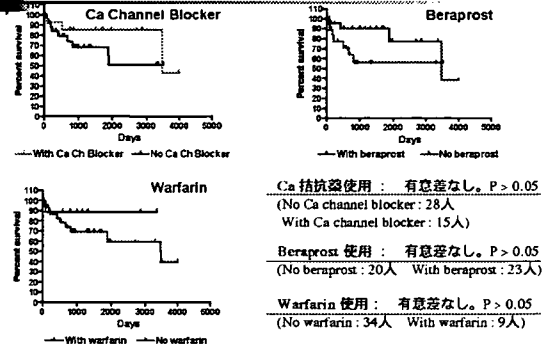


表 4

各種膠原病におけるPH と抗U1 RNP抗体

疾患名	患者数	Anti-U1 RNP
MCTD	18	100 %
SSc	8	0
SLE	8	0
Others	9	0

SScでは抗Top I が50%、ACAが25%で陽性
SLEでは全例で抗dsDNA抗体、抗リン脂質抗体が25%で陽性

表 2

厚生省MCTD研究班診断基準を満たす142例におけるPH

MCTD研究班肺高血圧症診断の手引きを満たす症例は22例
そのうち9例、40.9%が死亡

薬剤	死亡9例 (%)	生存13例 (%)
ワーファリン	22.2	15.4
塩酸チクロピジン	22.2	0.0
塩酸サルボテラート	0.0	15.4
シロスタゾール	11.1	7.7
イコサペント酸エチル	0.0	7.7
ベラプロストナトリウム	66.7	66.7
	平均投与量 120.0μg	平均投与量 114.7μg
リマプロストアルファデクス	0.0	0.0
ボセンタン	0.0	23.1
クエン酸シルデナフィール	0.0	7.7
エボプロスタノール	0.0	15.4
Ca拮抗薬	66.7	30.8
プレドニソロン	88.9	76.9
	平均投与量 18.4mg	平均投与量 15.0mg
ステロイドパルス	22.2	15.4
シクロフォスファミド	11.1	15.4
シクロフォスファミドパルス	0.0	7.7

表 5

死亡例と死因

全症例数43人中、11人 (25.6%)
MCTD 11.1%、SLE 50%、SSc 50%

主疾患	年齢	死因
#1 SLE 女	35	感染症
#2 SLE 女	47	脳出血
#3 SLE 女	51	Sudden Death (脱水、血栓栓い)
#4 SLE 女	50	肺血栓塞栓症、肺高血圧症、うっ血性心不全
#5 MCTD 女	38	肺高血圧症、心筋炎
#6 MCTD 女	66	消化管出血
#7 SSc 女	54	IP増悪、カリニ肺炎
#8 SSc 女	61	腎不全 (強皮症腎)
#9 SSc 女	51	IP増悪
#10 SSc 男	73	Sudden Death (心不全、不整脈)
#11 MPA 男	77	カリニ肺炎、CMV感染症

Age ave. 54.8 女 Ave.50.3 / 男 Ave.75.0

表 3

ステロイドパルス療法と生存率

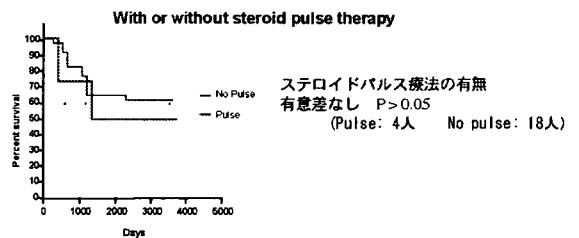


表 6

肺線維症合併膠原病性肺高血圧症患者に対するプロスタサイクリン持続静注療法の効果 に関する研究

分担研究者： 京谷 晋吾（国立循環器病センター心臓血管内科・医長）

研究要旨

肺高血圧症を合併した膠原病患者はプロスタサイクリン持続静注療法により顕著な改善がみられるが、しかしなおプロスタサイクリン持続静注療法によっても難治性である症例がみられる。肺線維症合併の有無により膠原病性肺高血圧症患者に対する有効性に相違がみられるのかについて検討した。膠原病性肺高血圧症を含む肺動脈性肺高血圧症の生命予後は50%生存期間が約3年未満とされているが、プロスタサイクリン持続静注治療により3年生存率は74%、その後8年生存率も同じく74%であった。中等度以上の肺線維症をきたさなかった症例の3年生存率は84%と良好で、8年生存率も84%を保っていた。一方中等度以上の肺線維症を合併していた症例では2年生存率が50%、3年生存率は25%しかなかった。プロスタサイクリン持続静注療法は難治性とされてきた膠原病に伴う肺高血圧症においても生命予後が画期的に改善しうる治療であるが、肺線維症を合併する症例は、たとえ肺線維症そのものが進行した重症でなくとも肺高血圧は難治性で、生命予後は不良である。

A. 研究目的

肺高血圧症を合併した膠原病患者は生命予後が著しく不良とされてきたが、プロスタサイクリン持続静注療法により顕著な改善がみられるようになった。しかしなおプロスタサイクリン持続静注療法によっても難治性である症例がみられる。今回肺線維症を合併の有無により膠原病性肺高血圧症患者に対する有効性に相違がみられるのかについて検討した。

B. 方法

対象は重症の肺高血圧症を合併した膠原病患者24名で、疾患の内訳は全身性エリテマトーデス10名、皮膚硬化症6名、混合性結合組織病4名、関節リウマチあるいは関連疾患4名である。全員女性で、プロスタサイクリン持続静注療法導入時の年齢は44±15歳であった。全ての症例はプロスタサイクリン持続静注療法導入時は高度の肺高血圧を呈し、それに伴うNYHA III度以上の息切れや倦怠感を訴えた。

胸部レ線、胸部CT、呼吸機能検査により、中等度以上の間質性肺炎、肺線維症を4名に認めた。

原疾患は全て皮膚硬化症症例で、その年齢は54±5歳であった。プロスタサイクリン持続静注療法導入時に肺線維症群は非肺線維症群に比して、肺動脈圧や血中BNP値は低い傾向にあった。一例はステロイド治療中であったが、他の症例は間質性肺炎の活動性は安定しているか、軽微のためにステロイドホルモン剤や免疫抑制剤の治療は受けていなかった。

C. 結果

プロスタサイクリンは少量より開始し、1ヶ月から1年をかけて徐々に増量した。膠原病性肺高血圧症を含む肺動脈性肺高血圧症の生命予後は50%生存期間が約3年未満とされているが、プロスタサイクリン持続静注治療により3年生存率は74%、その後8年生存率も同じく74%であった。（図）中等度以上の肺線維症をきたさなかった症例の3年生存率は84%と良好で、8年生存率も84%を保っていた。一方中等度以上の肺線維症を合併していた症例では2年生存率が50%、3年生存率は25%しかなかった。肺線維症群の死亡原因は肺線維症の進行もみられたが、肺高血

圧とそれによる右心不全であった。

D. 考察

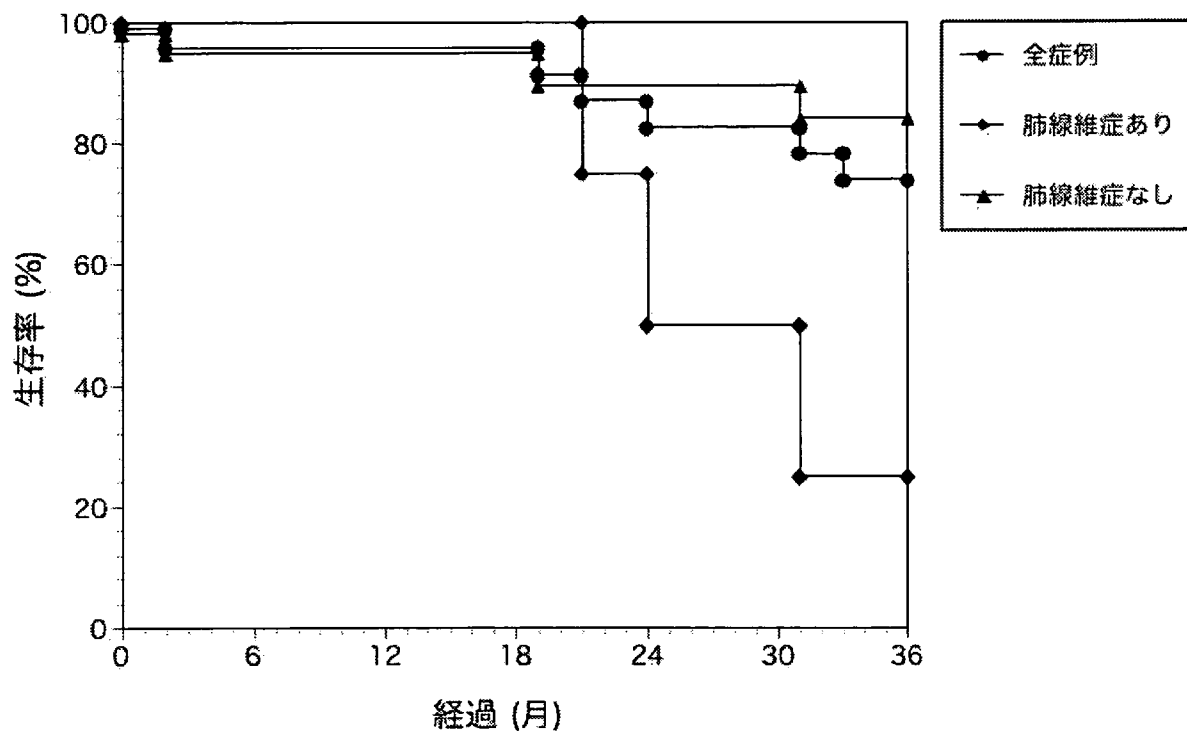
プロスタサイクリン持続静注療法は膠原病に伴う肺高血圧症に対して効果の高い治療法であるが、難治性である症例もみられる。今回中等度以上の肺線維症をみられる症例が、みられない症例と相違あるか検討したところ、肺線維症群において生命予後は顕著に劣っていた。これらの症例は間質性肺炎の活動性と考えられる軽微な炎症反応がみられ、画像上も肺線維症の悪化が認められたが、蜂窩状肺に至るような進行した状態には至らなかった。しかし肺高血圧、右心不全は高度で、プロスタサイクリンの増量、強心剤の併用などを持ってしても病態は安定しなかった。このように難治性であった原因とし

て、炎症反応が持続したために心不全増悪因子として作用し続けたこととともに、強心剤などにより心不全を治療してもなおプロスタサイクリンの効果が乏しかったことは、肺線維症症例と非肺線維症症例とは肺高血圧症をきたす病態に相違があることが疑われた。

E. 結論

プロスタサイクリン持続静注療法は難治性とされてきた膠原病に伴う肺高血圧症においても生命予後が画期的に改善しうる治療であるが、肺線維症を合併する症例は、たとえ肺線維症そのものが進行した重症でなくとも肺高血圧は難治性で、生命予後は不良である。

図



III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表（平成19年度）

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakayamada S, Saito K, Umehara H, Ogawa N, Sumida T, Ito S, Minota S, Nara H, Kondo H, Okada J, <u>Mimori T</u> , Yoshifuji H, Sano H, Hashimoto N, Sugai S, Tanaka	Efficacy and safety of mizoribine for the treatment of Sjögren's syndrome: a multicenter open-label clinical trial	Mod Rheumatol	17(6)	464-9	2007
<u>Mimori T</u> , Imura Y, Nakashima R, Yoshifuji H.	Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance	Curr Opin Rheumatol	19(6)	523-9	2007
Handa T, Nagai S, Miki S, Ueda S, Yukawa N, Fushimi Y, Ito Y, Ohta K, <u>Mimori T</u> , Mishima M, Izumi T.	Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with interstitial pneumonias: comparison between idiopathic and collagen vascular disease associated interstitial pneumonias	Intern Med.	46(12)	831-7	2007
Ito Y, Kawabata D, Yukawa N, Yoshifuji H, Usui T, Tanaka M, Fujii T, <u>Mimori T</u> .	Severe subcutaneous generalized edema in a patient with dermatomyositis	Mod Rheumatol	17(2)	171-3	2007
Murakami K, Fujii T, Yukawa N, Yoshifuji H, Kawabata D, Tanaka M, Usui T, <u>Mimori T</u>	Successful treatment of a patient with refractory adult Still's disease by tacrolimus	Mod Rheumatol	17(2)	167-70	2007
Hirakata M, Suwa A, Takada T, Sato S, Nagai S, Genth E, Song YW, <u>Mimori T</u> , Targoff IN.	Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase	Arthritis Rheum	56(4)	1295-303	2007
Fujita Y, Fujii T, Takeda N, Tanaka M, <u>Mimori T</u> .	Successful treatment of primary Sjögren's syndrome with chronic natural killer lymphocytosis by high-dose prednisolone and indomethacin farnesil.	Intern Med :	46(5)	251-4	2007
Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, Iwata S, Azuma T, <u>Mimori T</u> , Tanaka Y.	Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system	Ann Rheum Dis.	66(4)	470-5	2007
湯川 尚一郎, <u>三森 経世</u>	関節リウマチにおける抗CD抗体の臨床効果	CLINICAL CALCIUM	17(4)	569-576	2007
<u>三森 経世</u>	免疫抑制薬の種類と作用機序	炎症と免疫	15(3)	329-333	2007
<u>三森 経世</u>	低活動性を目標に厳格な診療介入を：治療効果が認められない患者には生物学的製剤使用	The Mainichi Medical Journal	3(8)	625	2007
湯川尚一郎, <u>三森経世</u>	次世代のB細胞ブロッカー：リツキシマブ	Mebio	24(12)	92-99	2007
金哲雄, <u>三森経世</u> , 岡崎俊朗, 梅原久範	特集:T細胞レセプターからのシグナル伝達・T細胞の活性化とraftにおけるスフィンゴミエリンの役割	臨床免疫・アレルギー科	48(1)	8-13	2007
<u>三森経世</u>	関節リウマチ	Suzuken Medical	10(6)	4-6	2007
<u>三森経世</u>	関節リウマチ	Suzuken Pharma	10(6)	6	2007
村上孝作, 藤井隆夫, <u>三森経世</u>	リウマトイド因子・抗CCP抗体が陽性・陰性の臨床的意義	medicina	45(1)	64-67	2008
Yoshimasa Fujita, <u>Takao Fujii</u> , Naho Takeda, Masao Tanaka, <u>Tsunevo Mimori</u>	Successful treatment of primary Sjögren's syndrome with chronic natural killer lymphocytosis by high-dose prednisolone and indomethacin farnesil.	Intern Med	46	251-254	2007
Mikiko Tokunaga, Kazuyoshi Saito, Daisuke Kawabata, Yoshitaka Imura, <u>Takao Fujii</u> , Shingo Nakayamada, Shizuyo Tsujimura, Masao Nawata, Shigeru Iwata, Taeko Azuma, <u>Tsunevo Mimori</u> , Yoshiya Tanaka	Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system.	Ann Rheum Dis	66	470-475	2007

Kosaku Murakami, Takao Fujii, Naoichiro Yukawa, Hajime Yoshifuji, Daisuke Kawabata, Masao Tanaka, Takashi Usui, <u>Tsunevo Mimori</u>	Successful treatment of a patient with refractory adult Still's disease by tacrolimus.	Mod Rheumatol	17	167-170	2007
Yoshinaga Ito, Daisuke Kawabata, Naoichiro Yukawa, Hajime Yoshifuji, Takashi Usui, Masao Tanaka, <u>Takao Fujii, Tsunevo Mimori</u>	Severe subcutaneous generalized edema in a patient with dermatomyositis.	Mod Rheumatol	17	171-173	2007
Yoshimasa Fujita, Takao Fujii, Ran Nakashima, Masao Tanaka, <u>Tsunevo Mimori</u>	Aseptic meningitis in mixed connective tissue disease: cytokine and anti-U1RNP antibodies in cerebrospinal fluids from two different cases.	Mod Rheumatol	18	22-27	2008
<u>藤井 隆夫</u>	膠原病のプライマリ・ケア-早期診断と治療方針- 混合性結合組織病. 膠原病診療のA to Z.	総合臨床	56	518-523	2007
<u>藤井 隆夫</u>	データで読み解く内科疾患. 混合性結合組織病.	総合臨床	56	681-685	2007
<u>藤井 隆夫</u>	診療controversy-medical decision makingのために- 混合性結合組織病に合併する肺高血圧症に対する治療. Bosentanの立場から.	内科	100	738-741	2007
<u>藤井 隆夫</u>	全身性リウマチ性疾患におけるT細胞ワクチネーション. 自己免疫疾患の免疫療法とその作用機序.	臨床免疫・アレルギー科	48	471-475	2007
<u>村上 孝作, 藤井 隆夫, 三森 経世</u>	膠原病を疑ったときの診断の進め方. リウマトイド因子. 抗CCP抗体が陽性・陰性の臨床的意義.	medicina	45	64-67	2008
<u>村上 孝作, 藤井 隆夫</u>	膠原病の診断, 治療開始とフォローの実際. 成人Still病.	medicina	45	100-103	2008
<u>藤井 隆夫, 三森 経世</u>	リウマチ・膠原病のいろいろ. 混合性結合組織病.	からだの科学	256	79-89	2008
Kitamura T, Kabuyama Y, <u>Kamataki A</u> , Homma MK, Kobayashi H, Aota S, Kikuchi SI, Homma Y	Enhancement of lymphocyte migration and cytokine production by ephrinB1 system in rheumatoid arthritis.	Am J Physiol Cell Physiol.			in press
Yoshida A, Kanno H, Watabe D, Akasaka T and <u>Sawai T</u>	Role of heparin-binding EGF-like growth factor and amphiregulin in the epidermal proliferation of psoriasis in cooperation with TNF α .	Arch. Dermatol. Res.	300(1)	37-45	2008
Suzuki N, <u>Kamataki A</u> , Yamaki J, Homma Y	Characterization of circulating DNA in healthy human plasma.	Clin Chim Acta.	387(1-2)	55-58	2008
Kanno H, Watabe D, Shimizu N and <u>Sawai T</u>	Adhesion of Epstein-Barr virus-positive natural killer cell lines to cultured endothelial cells stimulated with inflammatory cytokines.	Clin. Exp. Immunol.	151	519-27	2008
Kanno H, Sasaki M, Kumagai H, Endo M, Chida S and <u>Sawai T</u>	Epstein-Barr virus-positive malignant lymphoma of salivary gland developing in an infant with selective depletion of CD4-positive lymphocytes.	Leuk Lymphoma.	48(1)	183-186	2007
Watabe D, Kanno H, Yoshida A, Akasaka T, <u>Sawai T</u>	Adhesion of peripheral blood mononuclear cells and CD4+ T cells from the patients with psoriasis to cultured endothelial cells via the interaction between LFA-1 and ICAM-1.	Br. J. Dermatol.	157(2)	259-265	2007
Kobayashi G, Ito K, Horaguchi J, Takasawa O, Obana T, Ishida K, Senoo S, Yonechi M, Suzuki T, Hirasawa D, Sugawara T, Kobari M, <u>Sawai T</u> , Uzuki M and Watanabe M	Histological study of gallbladder and bile duct epithelia in patients with anomalous arrangement of the pancreaticobiliary ductal system: comparison between those with and without a dilated common bile duct.	J Gastroent-erol.	42	211-218	2007
Takikawa Y, Yasumi Y, Sato A, Endo R, Suzuki R, Suzuki K, Mori Y, Akasaka H, Miura Y, <u>Sawai T</u> , Okamoto H	A case of acute hepatitis E associated with multidrug hypersensitivity and cytomegalovirus reactivation.	Hepatol Res.	37(2)	158-165	2007

Noda Y, Fujita N, Kobayashi G, Ito K, Horaguchi J, Takasawa O, Obana T, Ishida K, Senoo S, Yonechi M, Suzuki T, Hirasawa D, Sugawara T, Kobari M, <u>Sawai T</u> , Uzuki M, Watanabe M	Histological study of gallbladder and bile duct epithelia in patients with anomalous arrangement of the pancreaticobiliary ductal system: comparison between those with and without a dilated common bile duct.	J Gastroenterol.	42(3)	211-218	2007
Kobayashi G, Fujita N, Noda Y, Ito K, Horaguchi J, Takasawa O, Obana T, Nakahara K, Uzuki M, <u>Sawai T</u>	Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis forming a localized mass: a variant form of autoimmune pancreatitis.	J Gastroenterol.	42(8)	650-656	2007
Miki Y, Suzuki T, Hatori M, Igarashi K, Aisaki KI, Kanno J, Nakamura Y, Uzuki M, <u>Sawai T</u> , Sasano H	Effects of aromatase inhibitors on human osteoblast and osteoblast-like cells: A possible androgenic bone protective effects induced by exemestane.	Bone.	40	876-887	2007
<u>Kamataki A</u> , <u>Sasaki N</u> , Hatakeyama A, <u>Sawai T</u>	Analysis of the serum reactivity against possible target proteins for anti-endothelial cell antibodies from sera of mixed connective tissue disease patients with pulmonary hypertension.	Arth Rheum.	56(9)	S643	2007
<u>Sasaki N</u> , Yamauchi K, Inoue H, <u>Kamataki A</u> , <u>Sawai T</u>	Pathogenesis of allergic granulomatous angitis in the experimental model with mice.	Arth Rheum.	56(9)	S763	2007
菅野祐幸、三浦康宏、徳永勢二、柴田祐二、澤井高志、佐々木信人、山内広平、井上洋西、船渡 治、長根百合子	Proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody 陽性で多発性単神経炎症状が前面に出た悪性関節リウマチの一部検例。	臨床リウマチ	19(1)	45-51	2007
宇月美和、佐々木喜子、澤井高志	関節リウマチ(RA)における軟骨・骨破壊の病理学的特徴。	Clinical Calcium.	17(4)	474-483	2007
徳永勢二、宇月美和、鎌滝章央、貝山 潤、嶋村 正	関節リウマチ患者の関節内でのヒアルロン酸分解酵素(hyaluronidase)の発現と分布について。	岩手医誌.	59(2)	89-98	2007
宇月美和、佐々木喜子、澤井高志	関節疾患の病理学的基礎。	臨床画像	23(12)	1346-61	2007
鎌滝章央、佐々木信人、澤井高志	膠原病肺の病理学的特徴。	リウマチ科	37(4)	392-398	2007
<u>Kimito Kawahata</u> , Masao Yamaguchi, Hiroko Kanda, Akiko Komiya, Ryoichi Tanaka, Makoto Dohi, Yoshikata Misaki, Kazuhiko Yamamoto.	Severe airflow limitation in two patients with systemic lupus erythematosus: effect of inhalation of anticholinergics. Modern Rheumatology 2008;18(1):52-6.	Mod Rheumatol.	18	52-56	2008
Takizawa Y, Kanda H, Sato K, <u>Kawahata K</u> , Yamaguchi A, Uozaki H, Shimizu J, Tsuji S, Misaki Y, Yamamoto K.	Polymyositis associated with focal mesangial proliferative glomerulonephritis with depositions of immune complexes.	Clin Rheumatol.	26	792-796	2007
K Suzuki, S Kobayashi, K Yamazaki, et al	Analysis of risk epitopes of anti-neutrophil antibody MPO-ANCA in vasculitis in Japanese population.	Microbiol. Immunol	51(12)	1215-20	2007
S Sasayama, T Satoh, T Izumi, <u>S Yoshida</u> , S Kyotani, N Tahara	Long-term trial of bosentan monotherapy for pulmonary arterial hypertension in Japanese patients.	Curr Med Res Opin	23	395-400	2007
加藤賢一、登坂信子、小野田覚、 <u>吉田俊治</u>	混合性結合組織病	呼吸器科	12(3)	224-8	2007
加藤賢一、 <u>吉田俊治</u>	免疫 皮膚筋炎	総合臨床	56増刊	1489-94	2007
小松八千代、 <u>吉田俊治</u>	膠原病 皮疹	内科	99(6)	1301-4	2007
水谷昭衛、 <u>吉田俊治</u>	関節リウマチの診断と評価 よく見られる関節外症状	治療	89(2)	227-231	2007
<u>吉田俊治</u>	膠原病による肺高血圧	分子リウマチ	4(1)	16-21	2007
Suzuki, S., Utsugisawa, K., Nagane, Y., Satoh, T., Terayama, Y., Suzuki, N., and <u>Kuwana, M.</u>	Classification of myasthenia gravis based on autoantibody status.	Arch. Neurol.	64	1121-1124	2007
Nishimagi, E., Tochimoto, A., Kawaguchi, Y., Satoh, T., <u>Kuwana, M.</u> , Takagi, K., Ichida, H., Kanno, T., Soejima, M., Baba, S., Kamatani, N., and Hara, M.	Characteristics of patients with early systemic sclerosis and severe gastrointestinal involvement.	J. Rheumatol.	34	2050-2055	2007

Kobayashi, K., Tada, K., Itabe, H., Ueno, T., Liu, P.H., Tsutsumi, A., <u>Kuwana, M.</u> , Yasuda, T., Shoenfeld, Y., de Groot, P.G., and Matsuura, E.	Distinguished effects of antiphospholipid antibodies and anti-oxidized LDL antibodies on oxidized LDL uptake by macrophages.	Lupus	16	929-938	2007
Yamaguchi, Y., Seta, N., Kaburaki, J., Kobayashi, K., Matsuura, E., and <u>Kuwana, M.</u>	Excessive exposure to anionic surfaces maintains autoantibody response to β 2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome.	Blood	110	4312-4318	2007
Sato, S., Katsuki, Y., Kimura, N., Kaneko, Y., Suwa, A., Hirakata, M., and <u>Kuwana, M.</u>	Long-term effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid-induced osteoporosis in Japanese connective tissue disease patients: seven year follow-up.	J. Rheumatol.	35	142-146	2008
Hamaguchi, Y., Hasegawa, M., Fujimoto, M., Matsushita, T., Komura, K., Kaji, K., Kondo, M., Nishijima, C., Hayakawa, I., Ogawa, F., <u>Kuwana, M.</u> , Takehara, K., and Sato, S.	The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis.	Brit. J. Dermatol.		In press	
Yasuoka, H., Yamaguchi, Y., Mizuki, N., Nishida, T., Kawakami, Y., and <u>Kuwana, M.</u>	Preferential activation of circulating CD8+ and γ δ T cells in patients with active Behçet's disease and HLA-B51.	Clin. Exp. Rheumatol.		In press	
Seta, N., Okazaki, Y., and <u>Kuwana, M.</u>	Human circulating monocytes can express receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and differentiate into functional osteoclasts without exogenous stimulation.	Immunol. Cell Biol.		In press	
桑名正隆	クリニカルトピックス; <i>Helicobacter pylori</i> の除菌によるITP(特発性血小板減少症紫斑病)の治療	BIO Clinica	22	79-83	2007
桑名正隆	自己免疫疾患に伴う血管・血液病変—分子病態と治療—; 血小板の自己免疫学の進歩	分子リウマチ	4	45-51	2007
桑名正隆	SLEの発症機序と新たな治療法の探索; SLEの血小板減少における抗トロンボポエチン受容体抗体	リウマチ科	38	146-151	2007
桑名正隆	血小板と血管病変—最近の話題: 免疫性血小板減少症の発症メカニズム	Angiology Frontier	6	38-44	2007
小村一浩, SangJae Bae, 小川文秀, 竹中基, 加治賢三, 藤本学, 桑名正隆, 佐藤伸一	抗hUBF抗体陽性の全身性強皮症の1例	日本皮膚科学会雑誌	117	1621-1624	2007
桑名正隆	膠原病の呼吸器病変: 最近の進歩; 全身性強皮症	呼吸器科	12	209-216	2007
桑名正隆	TNFファミリー分子の分子リウマチ学—基礎から臨床へ; CD40L/CD40と自己免疫疾患	分子リウマチ	4	38244	2007
佐藤隆司, 桑名正隆	遺伝子分析—リスクファクターの推定; 膠原病, 自己免疫疾患	臨床検査	5	1542-1546	2007
桑名正隆	血液疾患の免疫病態とその治療: 特発性血小板減少性紫斑病	血液・腫瘍科	55	628-633	2007
桑名正隆	連載講座: 炎症と免疫における分子標的治療の新展開: CD40LとBLyS	炎症と免疫	16	印刷中	
桑名正隆	強皮症の病態とそのマネージメント: 強皮症患者のケアにおける現状と問題点—診断基準, 病型分類, 活動性の評価, 臓器障害の評価について	リウマチ科	39	印刷中	
桑名正隆	血栓止血の臨床—研修医のために—; ITPの診断と治療	血栓止血学会誌	19	印刷中	
Michito Hirakata, Akira Suwa, Tetsuya Takada, Shinji Sato, Sonoko Nagai, Ekkehard Genth, Yeong W. Song, Tsuneyo Mimori, Ira N. Targoff	Clinical immunological features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase.	Arthritis and Rheumatism	56(4)	1295-1303	2007
Shinji Sato, Tetsuya Takada, Yumiko Katsuki, Yuko Kaneko, Akira Suwa, Michito Hirakata, Masataka Kuwana.	Longterm effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid-induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: 7-year followup.	The Journal of Rheumatology	35(1)	142-146	2008
鈴木康夫, 若林孝幸, 斉藤栄子, 諏訪 昭	抗リウマチ薬の関節破壊抑制効果	CLINICAL CALCIUM	17(4)	110-116	2007

諏訪 昭, 若林孝幸, 斉藤栄子, 鈴木康夫	CNSループスの診断に有用な検査法は? : SPECTの意義	診断と治療	99(5)	905-908	2007
鈴木康夫, 諏訪 昭, 若林孝幸, 斉藤栄子	抗リウマチ薬による薬剤性肺障害	リウマチ科	37(4)	333-340	2007
鈴木康夫, 諏訪 昭, 若林孝幸, 斉藤栄子	抗リウマチ薬(DMARDs)はいつ, どのように使用すべきか	内科	99(4)	598-602	2007
諏訪 昭, 斉藤栄子, 若林孝幸, 鈴木康夫	関節リウマチに伴う骨粗鬆症(1): 病態	CLINICAL CALCIUM	17(8)	106-110	2007
鈴木康夫, 斉藤栄子, 若林孝幸, 諏訪 昭	医薬品副作用学—薬剤の安全使用アップデート— 薬効群別副作用: 抗リウマチ薬	日本臨床	65(増刊号8)	209-217	2007
鈴木康夫, 斉藤栄子, 若林孝幸, 諏訪 昭	生物学的製剤とその注意点	呼吸器科	12(3)	268-277	2007
鈴木康夫, 斉藤栄子, 若林孝幸, 諏訪 昭	特集: NSAID潰瘍, PG製剤	日本臨床	65(10)	1843-1849	2007
諏訪 昭	膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症の診断と最新の治療	日本内科学会雑誌	96(12)	2804-2811	2007
若林孝幸, 斉藤栄子, 諏訪 昭, 鈴木康夫	早期診断とDMARDs治療	総合リハビリテーション	36(1)	49-55	2007
諏訪 昭	ステロイドのよくある副作用	臨床研修プラクティス	5(2)	68-74	2008
Toyoda K, Nagae R, Akagawa M, Ishino K, Shibata T, Ito S, Shibata N, Yamamoto T, Kobayashi M, Takasaki Y, Matsuda T, Uchida K	Protein-bound 4-hydroxy-2-nonenal: an endogenous triggering antigen of anti-DNA response	J Biol Chem	282	25769-25778	2007
Yoshidome Y, Morimoto S, Tamura N, Kobayashi S, Tsuda H, Hashimoto H, Takasaki Y	A case of polymyositis complicated with myasthenic crisis	Clin Rheumatol	26	1569-1570	2007
Nakiri Y, Minowa K, Suzuki J, Mitsuo A, Amano H, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y	Expression of CD22 on peripheral B cells in patients with rheumatoid arthritis: relation to CD5-positive B cells	Clin Rheumatol	26	1721-1723	2007
Negishi M, Saraya A, Miyagi S, Nagao K, Inagaki Y, Nishikawa M, Tajima S, Koseki H, Tsuda H, Takasaki Y, Nakauchi H, Iwama A	Bmi1 cooperates with Dnmt1-associated protein 1 in gene silencing	Biochem Biophys Res Commun	353	992-998	2007
Nakano S, Morimoto S, Suzuki J, Mitsuo A, Nakiri Y, Katagiri A, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Hashimoto H, Takasaki Y	Down-regulation of CD72 and increased surface IgG on B cells in patients with lupus nephritis	Autoimmunity	40	9-15	2007
Kawasaki A, Tsuchiya N, Ohashi J, Murakami Y, Fukazawa T, Kusaoi M, Morimoto S, Matsuta K, Hashimoto H, Takasaki Y, Tokunaga K	Role of APRIL (TNFSF13) polymorphisms in the susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese	Rheumatology	46	777-782	2007
Yoshidome Y, Morimoto S, Tamura N, Kobayashi S, Tsuda H, Hashimoto H, Takasaki Y	A case of primary antiphospholipid antibody syndrome presenting dysfunctional uterine bleeding and cerebral infarction	Mod Rheumatol	17	251-252	2007
Yamaji K, Yasuda M, Yang KS, Kanai Y, Yamaji C, Kawanishi T, Toumyo M, Funabiki K, Tsuda H, Takasaki Y	A case of very-late-onset systemic lupus erythematosus	Mod Rheumatol	17	441-444	2007
Morimoto S, Nakano S, Watanabe T, Tamayama Y, Mitsuo A, Nakiri Y, Suzuki J, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Kobata T, Takasaki Y	Expression of B-cell activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) in T cells in Active Systemic Lupus Erythematosus. The Role of BAFF in T cell-dependent B cell Pathogenic Autoantibody Production	Rheumatology	46	1083-1086	2007
Tamura N, Matsudaira R, Hirashima M, Ikeda M, Tajima M, Nawata M, Morimoto S, Kameda K, Kobayashi S, Hashimoto H, Takasaki Y, Matsumoto T, Tamasaki S, Arakawa A, Abe K, Abe H, Kon K, Kobayashi S, Takasaki Y	Two Cases of Refractory Wegener's Granulomatosis Successfully Treated with Rituximab	Internal Med	46(7)	409-414	2007
	Exposure to a high total dosage of glucocorticoids produces non-alcoholic steatohepatitis	Pathol Int	57	388-389	2007

Inui A, Ogasawara H, Naito T, Sekigawa I, Takasaki Y, Hayashida Y, Takamori K, Ogawa H	Estrogen receptor expression by peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus	Clin Rheumatol	26	1675-1678	2007
Njaman W, Iesaki T, Iwama Y, Takasaki Y, Daida H	Serum uric acid as a prognostic predictor in pulmonary arterial hypertension with connective tissue disease	Int Heart J	48	523-532	2007
張麗萍, 阿部香織, 橋本博史, 高崎芳成	ループス腎炎合併妊娠の予後	日本臨床免疫学会会誌	30	185-192	2007
松平 蘭, 平島美賀, 森本真司, 池田 真, 金田和彦, 田村直人, 小林茂人, 橋本博史, 高崎芳成	リツキシマブが有効であった難治性 Wegener肉芽腫症の二症例	関東リウマチ	40	164-175	2007
松平 蘭, 田村直人, 縄田益之, 金田和彦, 高崎芳成	リツキシマブが有効であった肥厚性硬膜炎および右眼窩内肉芽腫を認めた難治性 Wegener肉芽腫症の	日本内科学会誌	96	1464-1466	2007
高崎芳成	関節リウマチのLCAP療法とは？	クリニックQ&A	第539号	12-13	2007
高崎芳成	ステロイドの使い方と注意すべき副作用	治療	89	267-271	2007
宮坂信之, 高崎芳成, 田中良哉, 長岡章平	座談会 関節リウマチ治療のパラダイムシフト	内科	99	671-685	2007
高崎芳成	関節リウマチの関節外症状	流	254号	5-11	2007
高崎芳成	COX-2インヒビターの有用性とその問題点	医学のあゆみ	221	345-349	2007
高崎芳成	抗リウマチ薬・サラゾスルファピリジンの特徴—炎症・免疫系に対する効果について—	医学と薬学	57	485-494	2007
高崎芳成	Churg-Strauss症候群(アレルギー性肉芽腫性血管炎)	感染・炎症・免疫	37	86-89	2007
高崎芳成	ステロイド薬の位置づけ・使いかたと副作用	Medical Practice	24	1795-1799	2007
高崎芳成	看護師に発症した全身性エリテマトーデスが公務上の疾病に当たるか否かについて	医療判例解説	10	161-164	2007
高崎芳成	抗核抗体	日内会誌	96	2124-2131	2007

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
吉藤 元, 三森 経世	多発性筋炎・皮膚筋炎(PM/DM)	太田 健/奈良信雄編集	南江堂	2007
		「今日の診断基準」	東京	660-661
三森経世	1. 膠原病	山本 一彦:編集	羊土社	2007
		ステロイド薬の選び方・使い方 ハンドブック	東京	54-82
臼井 崇, 三森 経世	抗リウマチ薬	高久史磨/監修	じほう	2007
		「治療薬ハンドブック-薬剤選 択と処方のポイント2008」	東京	1061-1068
三森経世	膠原病および類縁疾患・膠原病お よび類縁疾患の治療の動向	山口 徹・北原光夫・福井次矢 /総編集	医学書院	2008
		「今日の治療指針 2008年版 -私はこう治療している」 (Volume50)	東京	613
野島崇樹, 三森 経世	リウマチ・膠原病の検査	竹内 勤/編	日本評論社	2008
		「からだの科学-リウマチ・膠原 病のすべて」	東京	31-33
藤井隆夫, 三森 経世	混合性結合組織病	竹内 勤/編	日本評論社	2008
		「からだの科学-リウマチ・膠原 病のすべて」	東京	79-84
三森経世	混合性結合組織病(mixed connective tissue disease ; MCTD)	井村裕夫/編集主幹	文光堂	2008
		「わかりやすい内科学」	東京	414-417
藤井 隆夫	ウエゲナー肉芽腫症	山口 徹, 北原 光夫, 福井 次 矢	医学書院	2007
		今日の治療指針 2007年版	東京	601-603
藤井 隆夫	全身性リウマチ性疾患におけるT 細胞ワクチネーションとペプチド療 法	奥村 康, 平野 俊夫, 佐藤 昇 志	中外医学社	2007
		Annual Review 免疫2008	東京	265-272
伊藤健司, 三森 明夫	膠原病 セカンドオピニオン実践ガ イド	(和田攻ほか編)	文光堂	2007
		膠原病	東京	422-432
鈴木暁岳, 三森 明夫	発熱		南江堂	2007
		診断ピットフォール-症例から 学ぶ	東京	1278-1287
三森明夫	全身性強皮症	杉本恒明, 矢崎義男編	朝倉書店	2007
		内科学	東京	1076-1079
三森明夫, 秋葉 正文	関節リウマチ		南光堂	2008
		今日の病態栄養療法	東京	印刷中
原まさ子	強皮症・筋炎	塩沢俊一	日本医事新報社	2007
		よくわかる病態生理学7免疫・ア レルギー疾患	東京	43-55
原まさ子, 樋上 聡美	女性と膠原病	本庄英雄, 島田和幸	永井書店	2007
		女性の医療学-外来で役立つ身	東京	671-693
桑名正隆	特発性血小板減少性紫斑病にお ける <i>H.pylori</i> 除菌療法の治療成績 は?難治例では無効か? <i>H.pylori</i> 陰性例では無効か?	押味和夫, 別所正美, 岡本真 一郎, 加藤淳	中外医学社	2007
		EBM血液疾患の治療2008- 2009	東京	492-495
桑名正隆	ベーチェット病(Behçet's Disease)(内科)	山口徹, 北原光夫, 福井次矢	医学書院	2008
		今日の治療指針 2008年版-私 はこう治療している	東京	632-633

桑名正隆	リウマチ性多発性筋痛症:全身のこわばりと筋痛で受診した82歳女性	鈴木則宏	日本医事新報社	印刷中
		New専門医を目指すCASE METHOD APPROACH 神経疾患第1版	東京	
桑名正隆	レイノー症候群	池田宇一、大越教夫、横田千津子	南山堂	印刷中
		病気と薬パーフェクトガイド2008	東京	
桑名正隆	大動脈炎症候群	池田宇一、大越教夫、横田千津子	南山堂	印刷中
		病気と薬パーフェクトガイド2008	東京	
桑名正隆	ウェゲナー肉芽腫症	池田宇一、大越教夫、横田千津子	南山堂	印刷中
		病気と薬パーフェクトガイド2008	東京	
桑名正隆	アレルギー性肉芽腫性血管炎	池田宇一、大越教夫、横田千津子	南山堂	印刷中
		病気と薬パーフェクトガイド2008	東京	
桑名正隆	リウマチ性多発筋痛症	池田宇一、大越教夫、横田千津子	南山堂	印刷中
		病気と薬パーフェクトガイド2008	東京	
桑名正隆	成人スティル病	池田宇一、大越教夫、横田千津子	南山堂	印刷中
		病気と薬パーフェクトガイド2008	東京	
桑名正隆	全身性強皮症	池田宇一、大越教夫、横田千津子	南山堂	印刷中
		病気と薬パーフェクトガイド2008	東京	
桑名正隆	全身性強皮症と呼吸器症状・心症状	竹原和彦、尹浩信、佐藤伸一、五十嵐敦之、桑名正隆、遠藤平仁、川口鎮司、相馬良直、久保正英、藤本学、長谷川稔	保健同人社	印刷中
		強皮症のすべて	東京	
桑名正隆	全身性硬化症(強皮症)(内科)	山口徹、北原光夫、福井次矢	医学書院	印刷中
		今日の治療指針 2009年版-私はこう治療している	東京	
高崎芳成	膠原病に伴う血球減少症	山口徹、北原光夫、福井次矢総編集	医学書院	2007
		TODAY'S THERAPY 今日の治療指針 2007(デスク判)	東京	606-608
高崎芳成	膠原病に伴う血球減少症	山口徹、北原光夫、福井次矢総編集	医学書院	2007
		TODAY'S THERAPY 今日の治療指針 2007(ポケット判)	東京	606-608
高崎芳成	日本人多発性筋炎・皮膚筋炎患者軽症例における抗PL-7抗体の相対的高出現率	川合眞一、木村友厚、山本一彦編	Black Well, Science Japan	2007
		Arthritis & Rheumatism (日本語版) 7(2)	東京	32
高崎芳成	抗ENA抗体(抗Jo-1抗体・抗Scl-70抗体を含む)	和田 攻、大久保昭行、矢崎義雄、大内尉義編集	文光堂	2007
		臨床検査ガイド 2007~2008	東京	660-664
高崎芳成	混合性結合組織病(MCTD)	医療情報科学研究所編	メディックメディア	2007
		イヤーノート 内科・外科等編(2008年版)第17版、主要病態・主要疾患の論文集	東京	1003-1010

高崎芳成	医師国家試験問題101A-53	医師国家試験問題解説書編集委員会編	医学評論社	2007
		第101回医師国家試験問題解説書	東京	76
高崎芳成	医師国家試験問題101A-54	医師国家試験問題解説書編集委員会編	医学評論社	2007
		第101回医師国家試験問題解説書	東京	77
高崎芳成	医師国家試験問題101F-68	医師国家試験問題解説書編集委員会編	医学評論社	2007
		第101回医師国家試験問題解説書	東京	361
高崎芳成	医師国家試験問題101F-69	医師国家試験問題解説書編集委員会編	医学評論社	2007
		第101回医師国家試験問題解説書	東京	362
高崎芳成	医師国家試験問題101G-54	医師国家試験問題解説書編集委員会編	医学評論社	2007
		第101回医師国家試験問題解説書	東京	449
高崎芳成	関節リウマチ	市川和雄編	メディックメディア	2007
		イヤート・アトラス 第3版	東京	F4-F5
高崎芳成	成人Still病	市川和雄編	メディックメディア	2007
		イヤート・アトラス 第3版	東京	F7
高崎芳成	アレルギー性疾患・膠原病・免疫病	高崎芳成編著	医学評論社	2007
		医師国試問題解説 アプローチNL '08	東京	1-273
山中健次郎、高崎芳成	膠原病ケーススタディ	廣瀬俊一監修	新興医学出版社	2007
			東京	1-193
高崎芳成	血清可溶性フラクタルカイン(CX3CL1)値の増加はリウマチ性血管炎の活動性と関連する	川合眞一、木村友厚、山本一彦編	Black Well, Science Japan	2007
		Arthritis & Rheumatism (日本語版) 7(3)	東京	25
高崎芳成	副腎皮質ステロイド	富野康日己編	中外医学社	2007
		基本治療薬115 使い方と禁忌	東京	387-392
高崎芳成	免疫抑制薬	富野康日己編	中外医学社	2007
		基本治療薬115 使い方と禁忌	東京	393-396
高崎芳成	非ステロイド系抗炎症薬	杉本恒明、矢崎義雄編	朝倉書店	2007
		内科学 第九版	東京	156-158
松下雅和、松平蘭、縄田益之、高崎芳成	プロテアソーム複合体に対する自己免疫応答の検討	高崎芳成、山本一彦、三森経世(編)	(株)医学生物学研究所	2007
		自己抗体と自己免疫 2007	名古屋	37-43
高崎芳成	関節リウマチ患者の治療においてひとつの腫瘍壊死因子(TNF)α阻害療法から他のTNFα阻害療法へ切り替えた場合のアウトカム: 英国で行われた全国的大規模コホート研究の結果	川合眞一、木村友厚、山本一彦編	Black Well, Science Japan	2007
		Arthritis & Rheumatism (日本語版) 8(1)	東京	28

IV. 平成19年度構成員名簿

平成19年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

「混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究」構成員名簿

	氏名	所属機関	職名
主任研究者	三森 経世	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学	教授
分担研究者	岡田 純	北里大学健康管理センター	助教授
	川畑 仁人	東京大学医学部附属病院アレルギーリウマチ内科	助手
	京谷 晋吾	国立循環器病センター 心臓血管内科	医長
	桑名 正隆	慶應義塾大学医学部内科	助教授
	澤井 高志	岩手医科大学医学部病理学第一講座	教授
	諏訪 昭	東海大学医学部内科学系リウマチ内科	助教授
	高崎 芳成	順天堂大学医学部膠原病内科	教授
	田中 廣壽	東京大学医科学研究所先端医療研究センター免疫病態分野	助教授
	原 まさ子	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	教授
	藤井 隆夫	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学	講師
	三森 明夫	国立国際医療センター 膠原病科	部長
	吉田 俊治	藤田保健衛生大学医学部リウマチ感染症内科	教授